

ANNEE

1971

N° 19

T H E S E

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

MARC BLEY

NE LE 8 MARS 1944 A CARTHAGE (TUNISIE)

(ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

**CONTRIBUTION à L'ETUDE de
L'A-BÊTA-LIPOPROTEINEMIE CONGENITALE
(Maladie de BASSEN et KORNZWEIG)
A propos d'une nouvelle observation**

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE - PARIS

ANNEE

N°

T H E S E

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

PAR

MARC BLEY

NE LE 8 MARS 1944 A CARTHAGE (TUNISIE)

(ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS)

Présentée et soutenue publiquement le

TITRE

**CONTRIBUTION à L'ETUDE de
L'A-BÊTA-LIPOPROTEINEMIE CONGENITALE
(Maladie de BASSEN et KORNZWEIG)
A propos d'une nouvelle observation**

Président : M. C. POLONOVSKI - Professeur



UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE

Professeurs titulaires :

MM. ANDRE R.	Hématologie
BRISAUD H.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine
BUGNARD L.	Biophysique
CAROLI J.	Médecine
CERBONNET G.	Chirurgie
CHERIGIE Ed.	Radiologie
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
CONTE M.	Médecine
DAGUET L.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAUX J.	Thérapeutique
GOSSET J.	Chirurgie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLANE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstétrique
LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
LOYGUE J.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MERGER R.	Obstétrique
MILHAUD G.	Biophysique

MM. NICK J.	Neurologie
ORCEL L.	Anatomie pathologique
PERRAULT M.	Médecine
POLONOVSKI C.	Pédiatrie
POLONOVSKI J.	Biochimie
RICHET G.	Néphrologie
WOLFROM R.	Médecine

Professeurs sans chaire :

M. CHALUT J.	Radiologie	MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
MM. GIRARD F.	Physiologie	ROUX Ch.	Embryologie
GOLVAN Y.	Parasitologie		

Maîtres de conférences :

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. GUIRAUDON G.	Anatomie
ARDAILLOU R.	Physiologie	HERMAN D.	Médecine
BAUX S.	Chirurgie	HUGUET Cl.	Chirurgie
BITKER M.	Urologie	JACQUILLAT Cl.	Hématologie
BOURY G.	Chirurgie	LASFARGUES G.	Pédiatrie
BRICOUT F.	Bactériologie	LEVY V.G.	Médecine
	Virologie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CATINAT J.	Médecine	MENSCH B.	Biophysique
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MERY J. Ph.	Néphrologie
CHOUARD Cl.	O. R. L.	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	PIERON R.	Médecine
CONTAMIN F.	Médecine	POULET J.	Médecine
COSCAS G.	Ophtalmologie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DAUTRY P.	Chirurgie	RICHARDET J. M.	Pédiatrie
DELIGNE P.	Anesthésiologie	ROLAND J.	Anatomie patholog.
DOYON D.	Radiologie	SALAT J.	Obstétrique
DRY G.	Médecine	SALMON Ch.	Hématologie
DUHAMEL G.	Hématologie	SANTARELLI J.	Obstétrique
FOUET P.	Thérapeutique	WARGON H.	Médecine exp.
GAUTIER H.	Physiologie	WEINMANN S.	Biochimie
GUILMET Cl.	Anesthésiologie		



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543719_0036

Enseignants Associés :

M.C.A. Associé - M. ELIAKIS Em.

Médecine Légale

A MA FEMME

A MA FILLE

A Monsieur le Professeur C. POLONOVSKI

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse

A qui vont nos remerciements pour ses conseils, et
notre vive admiration.

A Monsieur le Professeur ALISON

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et
dans l'élaboration de laquelle il nous a guidés

Nous le remercions de nous avoir accueillis dans
son service et de nous y avoir confié des respon-
sabilités et lui exprimons notre sincère recon-
naissance.

Au Docteur J.P. PLOUSSARD

Qu'il trouve ici l'expression de nos plus vifs
remerciements pour les conseils qu'il n'a cessé
de nous ménager.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur FLABEAU

Monsieur le Professeur Agrégé BARCAT

Monsieur le Docteur MICHON

Monsieur le Professeur BROCARD

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Docteur MAZARS

Monsieur le Docteur ROBEY

Monsieur le Professeur BRISSAUD

Monsieur le Professeur LAUNAY

Monsieur le Professeur Agrégé ALISON

- INTRODUCTION -

Nous nous proposons de rapporter ici l'observation d'un enfant de onze ans, présentant la particularité d'associer les traits cliniques caractéristiques rencontrés dans l' α -bêta-lipoprotéïnémie congénitale, les éléments fondamentaux du syndrome biologique et histologique de la maladie, sans comporter l'absence complète de bêta-lipoprotéines qui la définit.

Nous envisagerons à cette occasion la place qu'on peut attribuer à cette observation dans le cadre des déficits congénitaux en bêta-lipoprotéines à la lumière des connaissances actuelles dans ce domaine récent, mais déjà très diversifié de la pathologie du métabolisme lipidique.

Nous adopterons le plan suivant :

- HISTORIQUE
- PRESENTATION DE NOTRE OBSERVATION
- RAPPEL DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE
- LES LIPOPROTEINES - RAPPEL BIOCHIMIQUE
- PLACE DE NOTRE OBSERVATION PAR RAPPORT A
L'A-BETA-LIPOPROTEINEMIE VRAIE ET PAR RAPPORT
AUX MALADIES APPARENTEES
- CONCLUSIONS

HISTORIQUE -

En 1950, BASSEN et KORNZWEIG (3) décrivent chez une jeune femme de dix-huit ans une maladie associant une rétinite pigmentaire atypique, des troubles neurologiques faisant évoquer une maladie de FRIEDREICH et une anomalie morphologique des globules rouges (hématies crénelées).

En 1952, SINGER (46) rapporte un cas semblable et propose le terme d'acanthocytose pour désigner l'anomalie de forme des érythrocytes.

En 1958, JAMPEL et FALLS (18) mettent en évidence dans ce syndrome une hypocholestérolémie et évoquent une anomalie des lipoprotéines.

En 1960, déjà huit cas semblables sont publiés (3 - 22 - 46 - 10 - 16 - 42 - 32 - 26 - 24 - 38) et l'on démontre alors que dans ce syndrome bien particulier il existe une absence de lipoprotéines de densité inférieure à 1063 (42 - 26 - 30) et une absence de chylomicrons postprandiaux (42).

La revue de la littérature a permis de retrouver vingt-quatre observations d'a-bêta-lipoprotéinémie congénitale.

De l'accumulation de ces observations un certain nombre de symptômes caractéristiques de l'a-bêta-lipoprotéinémie ont pu être dégagés :

- Existence d'un syndrome digestif d'autant plus remarquable que la plupart des cas observés l'ont été chez des nourrissons et de jeunes enfants.
- Un syndrome neurologique, le premier reconnu.
- Un syndrome biologique (comportant l'acanthocytose) lié à l'absence de bêta-lipoprotéines.
- Puis l'étude plus complète de la maladie a permis de révéler une origine familiale génétique.
- Enfin l'individualité histologique de la maladie a pu être précisée (42 - 26 - 24 - 30).

A côté de ces observations dont le tableau clinique est celui de l'a-bêta-lipoprotéinémie et qui comporte un élément biologique fondamental, à savoir l'absence complète de bêta-lipoprotéines, même avec les techniques les plus fines d'étude des fractions lipidiques, on a vu apparaître, en fonction même du progrès de ces techniques :

- d'une part, des publications dans lesquelles un syndrome clinique très proche ou superposable à celui de l'a-bêta-lipoprotéinémie s'accompagnait de la présence d'une certaine quantité de bêta-lipoprotéines,
- d'autre part, des observations dans lesquelles l'absence ou la diminution du taux des bêta-lipoprotéines se passait des symptômes de l'a-bêta-lipoprotéinémie classique.

Notre observation s'insère dans les formes frontières du premier de ces deux groupes.

PRESENTATION DE NOTRE OBSERVATION -

. Chantal B..., après une grossesse et un accouchement normaux est née le 4 Août 1958, à Drancy.

Elle est la deuxième et dernière enfant de sa famille, l'aînée étant une fille de huit ans plus âgée, bien portante.

. Le 12 Septembre 1969, à l'âge de onze ans, Chantal est admise à l'Hôpital Hérold, dans le service du Professeur Agrégé ALISON, pour une fièvre à 40° avec des céphalées et des arthralgies.

Peu de temps auparavant, elle avait été gardée huit jours à l'infirmerie de la colonie de vacances où elle séjournait pour un syndrome fébrile avec rhinopharyngite, et dès son retour, traitée par aspirine, érythromycine et vitamine C, pour persistance de douleurs aux mollets et aux chevilles, avec toujours fièvre à 39° - 40° et céphalées.

Devant l'inefficacité du traitement, Chantal était alors hospitalisée.

Dès l'entrée de la malade, on se trouve devant un tableau d'atteinte articulaire évoquant la maladie de BOUILLAUD ; Fièvre à 40°, arthrite des chevilles et du genou droit avec un souffle endo-apexien d'intensité modérée.

Le diagnostic est confirmé par :

- Vitesse de sédimentation = 45 1^oh.
= 70 2^oh.
- Fibrinémie = 8g80/1
- A. S. L. O. = 1280 unités

Néanmoins, on s'étonne, dans cette hypothèse, de l'existence d'une leucopénie (62 % de polynucléaires de 5 800 globules blancs), d'un aspect érythrosique du visage, très particulier et inhabituel au cours d'une maladie de BOUILLAUD, qui fera évoquer un temps un lupus érythémateux aigu disséminé et d'une accélération modeste de la vitesse de sédimentation, contrastant avec une fièvre élevée à 40° et la présence des autres éléments du syndrome inflammatoire.

Sous l'effet du traitement (delta-cortisone et oracilline), les signes cliniques et biologiques s'amendent rapidement et surtout la vitesse de sédimentation revient très vite à la normale.

L'interrogatoire des parents apprend que Chantal a été hospitalisée dans le service du Professeur JULIEN MARIE, à l'Hôpital des Enfants Malades, à plusieurs reprises, à partir de l'âge de six mois, pour des troubles digestifs. De plus, et ceci prendra toute son importance par la suite, nous apprenons que les parents de Chantal sont cousins germains.

L'examen hématologique d'entrée apporte un élément inhabituel au cours du rhumatisme articulaire aigu et fondamental pour la suite de l'histoire, en montrant la présence d'acanthocytes à l'état frais.

On évoque alors la possibilité d'une α -bêta-lipoprotéïnémie congénitale et l'examen neurologique pratiqué avec cette dernière pensée révèle en effet l'existence d'anomalies portant sur :

- les réflexes ostéo-tendineux, abolis aux membres inférieurs, peu vifs mais présents et symétriques aux membres supérieurs
- l'étude de la sensibilité profonde qui révèle une diminution de la perception des vibrations au diapason
- la marche, yeux fermés, qui met en évidence une légère tendance à dévier vers la droite, sans signe de Romberg vrai
- l'ébauche d'un pied creux avec "pseudo-mollet de coq" qui fait évoquer une hérédodégénérescence type FRIEDREICH, compatible avec le diagnostic
- Sur le plan psycho-moteur, il existe un niveau intellectuel limite (quotient intellectuel 73) ; Chantal est en classe de perfectionnement depuis deux ans.

. Il s'agit donc d'une fillette de onze ans hospitalisée par rhumatisme articulaire aigu ; au cours de l'hospitalisation on découvre l'existence :

- d'une acanthocytose
- d'une élévation modeste de la vitesse de sédimentation avec un rapide retour à la normale
- de troubles digestifs de la petite enfance
- d'un syndrome neurologique certain avec atteinte des fibres longues, diminution de la sensibilité au diapason, retard psycho-moteur modéré mais net

L'hypothèse d'une α -bêta-lipoprotéïnémie est envisagée ; on demande confirmation pour :

- | | |
|-----------------------|--------------------|
| - une cholestérolémie | = 0,50g/1 |
| - une lipémie | = 1,45g/1 |
| - un test de Burstein | = 2,4 unités Verne |

avant d'envisager un bilan lipidique complet.

. Le diagnostic d'a-bêta-lipoprotéïnémie semble donc se préciser d'autant plus que :

- la communication du dossier établi lors de l'hospitalisation dans le service du Professeur JULIEN MARIE apporte des précisions sur les troubles digestifs de la petite enfance :

+ Dès sa naissance, Chantal est alimentée avec du lait artificiel (Guigoz demi-écrémé) et il existe dès lors une anorexie importante (une heure et demie pour chaque biberon) sans qu'il y ait ni vomissement ni diarrhée. La prise de poids, régulière jusqu'à deux mois et demi devient franchement médiocre à partir de cet âge (poids de naissance : 3 Kgs 080 - poids à quatre mois : 4 Kgs 480). Mais l'appétit semble s'améliorer. Plusieurs laits (Pélargon, Guigoz, lait de vache) sont essayés tour à tour sans que la courbe de poids en soit meilleure pour autant. L'interrogatoire, outre le degré de parenté des parents, apprend qu'une tante de Chantal a eu une fille qui a présenté des troubles digestifs avec hypotrophie persistante jusqu'à dix-sept mois. Mais aucune exploration n'avait été faite. On sait seulement que l'état de santé de ce sujet est bon actuellement.

+ A l'âge de six mois, Chantal est hospitalisée aux Enfants Malades, dans le service du Professeur JULIEN MARIE, pour hypotrophie. Le diagnostic de maladie coeliaque est avancé pour expliquer cette hypotrophie, car :

- cliniquement, il existe un abdomen ballonné avec des troubles des selles, un retard de croissance (mais il est important de noter que les troubles sont apparus très tôt)

- biologiquement, on retrouve dans les selles une quantité importante d'acides gras et de graisses neutres, cependant que leur activité trypsique reste normale (1/160). Le test de la sueur, lui aussi, s'avère normal (18 meq de chlorures par litre), éliminant donc une mucoviscidose.

Cependant, une épreuve d'iodurie provoquée donne un résultat nul (pas de lipiodolurie). Deux épreuves d'hyperglycémie provoquée par voie orale montrent un aplatissement de la courbe de la glycémie.

- radiologiquement, le transit de l'intestin ne montre pas d'image de grêle fonctionnel évocatrice de maladie coeliaque.

Néanmoins, l'essai d'un régime sans gluten est tenté, mais la courbe de poids ne s'améliore pas pour autant.

Chantal est rendue à ses parents avec un régime sans gluten après un mois d'hospitalisation.

+ Lorsqu'elle est revue, à l'âge de dix mois, elle n'a que très peu grossi et ne tient pas assise.

+ Elle est à nouveau admise dans le service du Professeur JULIEN MARIE, à cet âge, pour une diarrhée. Au cours de l'hospitalisation, le diagnostic d'intolérance au gluten est remis en cause car les effets du régime sans gluten ne sont absolument pas convaincants.

+ Chantal est vue à plusieurs reprises, sans qu'on note de changement dans cette courbe de poids médiocre.

- + A l'âge de sept ans, lorsque Chantal est revue, elle semble enfin avoir une croissance tout à fait correcte. Le gluten a été réintroduit progressivement dans l'alimentation, sans dégradation des selles, tandis qu'il semble qu'une restriction spontanée se soit établie dans l'ingestion des graisses alimentaires.

Il a donc existé dans la petite enfance des troubles digestifs certains, étiquetés maladie coeliaque avant que l'a-bêta-lipoprotéïnémie ait été décrite mais réagissant peu au régime sans gluten et ayant entraîné avec succès, semble-t-il, une restriction spontanée des lipides. Par ailleurs, malgré la prise de poids difficile dans les premières années de sa vie, Chantal a une croissance parfaitement correcte par la suite.

- Outre ces troubles digestifs de la petite enfance et les éléments tant cliniques (examen neurologique) que biologiques (vitesse de sédimentation, acanthocytose) découverts lors de l'hospitalisation, un argument de poids vient étayer le diagnostic d'a-bêta-lipoprotéïnémie : l'examen ophtalmologique.

Il n'existe pas de lésion visible au fond d'oeil (absence de rétinite ponctuée albescente), mais l'électro-rétinogramme présente des signes d'authentique dégénérescence.
(Docteur Bertrand).

. Biologiquement, nous avons déjà signalé l'existence

- d'une cholestérolémie basse (0,50g/l)
d'une lipémie basse (1,45g/l)
d'un taux de carotène très bas (5 gammas °/°°, normalement 60 à 260 gammas °/°°)

- l'hypothèse d'une α -bêta-lipoprotéïnémie est renforcée par :

. l'étude du pouvoir acanthocytant :

Le pouvoir acanthocytant du plasma de l'enfant est net vis-à-vis de ses propres hématies (75 % après deux heures d'incubation) mais minime vis-à-vis d'hématies témoins (10 % en deux heures). Dans le même temps, les hématies de la malade incubées dans un plasma témoin sont transformées en acanthocytes à 100 %. Ceci est donc en faveur d'une altération globulaire et non plasmatique. De plus, il y a une amélioration spontanée ; après quarante heures d'incubation, le nombre d'acanthocytes est nettement moindre.

. l'électrophorèse des lipides plasmatiques (laboratoire de la pharmacie de l'Hôpital Hérold) qui montre une disparition de la tache des bêta-lipoprotéines par rapport à un sérum humain normal.

- les examens effectués dans le laboratoire du Professeur J. POLONOVSKI, à l'Hôpital Saint-Antoine, confirment les anomalies des bêta-lipoprotéines. En voici les résultats :

+ dans le sérum, Lipides totaux	= 1,60g/l
Cholestérol total	= 0,50g/l
Phospholipides	= 0,50g/l (normalement 1,60 à 3,10g/l)
Triglycérides	= 0,50g/l (normalement 2 à 4g/l)

+ à l'ultra-centrifugation :

bêta-lipoprotéines lourdes-cholestérol = traces

-phospholipides = traces

bêta-lipoprotéines légères-cholestérol = traces

-phospholipides = traces

alpha-lipoprotéines-cholestérol = 0,40g/l

-phospholipides = 0,40g/l

+ Il existe donc une très nette hypolipémie pour les fractions
L.D.L. et V.L.D.L.

- Mais l'immuno-électrophorèse montre la présence de taches au niveau
des bêta-lipoprotéines.

- L'étude de l'absorption intestinale * :

- + révèle . une augmentation du taux d'acide folique après
épreuve de charge
- . une absorption du xylose normale (29,3 % en 10 H)
- . une courbe d'hyperglycémie provoquée normale
(0,88g/l au temps 0 - 1,65g/l à 20 mn)
- . une caroténémie très abaissée = 5 gammas °/°°
(normalement, 60 à 260 gammas °/°°)
- . une absence de lipiodolurie après épreuve de charge
- . une stéatorrhée variable mais minime

1,30g / 24 H

1,85g / 24 H

1,25g / 24 H

5,50g / 24 H (Dans le service du

Professeur LAPLANE, Hôpital
Trousseau)

- Par ailleurs, on note :

- . une calcémie normale
- . une hypoprothrombinémie à 65 %

* Elle a été en grande partie réalisée dans le service du Professeur LAPLANE (Hôpital
Trousseau), grâce à l'obligeance du Professeur C. POLONOVSKI et à l'aide de son
laboratoire. Nous les en remercions ici.

IMMUNO-ELECTROPHORESSES



1

2

3

- 1 Maladie d'ANDERSON
- 2 Chantal B...
- 3 A-bêta-lipoprotéïnémie

+ Les épreuves de charge donnent les résultats suivants :

	Carotène Nlt : 60 - 260	Vitamine A Nlt : 80 - 180	Vitamine E Nlt : 1 - 2mg
Avant	5 gammas ‰	7,7 gammas ‰	0,004mg/l
5 heures après absorption de			
140mg de vit. A (1 500 U/Kg)	5 gammas ‰	12,7 gammas ‰	
2,62g de vit. E (100mg/Kg)			0,004mg ‰

Il n'existe donc qu'une très faible augmentation du taux sanguin de la vitamine A après épreuve de charge, le taux de carotène et de la vitamine E restant inchangés. L'ensemble de ces épreuves traduit bien la malabsorption lipidique et son caractère isolé.

- La biopsie intestinale * confirme le diagnostic :

L'aspect macroscopique du fragment prélevé au voisinage de l'angle duodéno-jéjunal est anormal dès l'examen à l'oeil nu : il a une couleur blanchâtre inhabituelle.

* (Nous remercions le Docteur FONTAINE d'avoir bien voulu pratiquer et interpréter cette biopsie).

L'examen à la loupe du fragment immergé dans le formol permet de constater que le relief villositaire a une hauteur normale.

Cette absence d'atrophie villositaire est confirmée par la lecture des lames histologiques. Les villosités ont une hauteur normale. Par contre, l'aspect de l'épithélium est très anormal sur les trois quarts supérieurs des villosités ; alors que le plateau strié est bien visible, le cytoplasme est encombré de vacuoles optiquement vides, très probablement lipidiques, refoulant le noyau à la base ou à la périphérie de la cellule, qui a un aspect clair "végétal", très inhabituel.

Le quart inférieur de l'épithélium villositaire (base des villosités) ne comporte pas cette surcharge lipidique. On y remarque néanmoins une proportion anormalement grande de cellules à mucus.

Le reste de la muqueuse (Lamina propria et glandes de Lieberkühn) a un aspect normal.

Il existe donc une surcharge cytoplasmique de l'épithélium villositaire, très probablement lipidique. Cette image est tout à fait compatible avec un déficit en lipoprotéines.

- L'étude histochimique ^{*} de la muqueuse intestinale apporte enfin une preuve supplémentaire de la vraisemblance du diagnostic en montrant une abondante accumulation lipidique au niveau du revêtement muqueux de l'intestin grêle, sélective (sommet de la villosité), faite essentiellement de graisses neutres (esters du glycérol) et peut-être également de phospholipides.

* Nous remercions le Docteur IMBERT d'avoir bien voulu se charger de cette étude.



Hématine - Eosine x 250

Accumulation des vacuoles
lipidiques dans les cellules
épithéliales du revêtement
villositaire

Noir Soudan x 100

Coloration des vacuoles
lipidiques du revêtement
villositaire par le noir
soudan

(Laboratoire du Professeur NEZELOF)



. Conclusion

Cette observation est donc celle d'une fillette de onze ans qui présente cliniquement le tableau d'une α -bêta-lipoprotéïnémie avec ses signes neurologiques, oculaires et digestifs, et biologiquement les traits caractéristiques de cette affection : Acanthocytose, hypolipémie.

Cependant, l'étude immunologique des lipoprotéines montre qu'il existe, non pas une absence complète, mais des traces de bêta-lipoprotéines.

RAPPEL DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE -

Nous avons retrouvé vingt quatre cas d'a-bêta-lipoprotéïnémie publiés à ce jour.

Nous les présenterons sous forme de tableaux.

Auteurs		Cas	Sexe Date de naissance	Particularités éthniques et familiales	Parents	Références
BASSEN	1950	1	1932 - F	Juifs Frère et soeur	Cousins germains	<u>3</u> , 29, 34, 22
et KORNZWEIG	1957	3	1938 - M			29, 43, 45
SINGER	1952	2	1938 - M	Juif	Cousins issus de germains	18, 29, <u>46</u>
DRUEZ	1959	4	1927 - F			<u>10</u> , 11, 25, 38
FRIEDMANN	1960	5	1923 - M	Juif, 2 cousins G DCD		<u>16</u> , 39
SALT	1960	6	1958 - F			<u>42</u>
MIER	1960	7	1943 - M	Juif		<u>32</u> , 54, 55
LAMY	1960	8	1953 - M		1/2 frère soeur	14, 15, <u>24</u> , 25, <u>26</u> , 35, <u>38</u> , <u>39</u>
MABRY	1960	9	1947 - F	Noirs, Frère et soeur		7, <u>30</u> , 52
et DI GEORGE	1961	10	1950 - M			54, 55
WOLFF	1961	11	1956 - M	Juif		21, 34, 45, 53, <u>56</u>
WAYS	1963	12	1954 - M	Juif		8, 19, 21, 45, <u>54</u> , 55, 52
SCHWARTZ	1963	13	1953 - M		Cousins	59, <u>57</u> , 43
ERLANDSEN, non publié		14	1953 - M	Frère et soeur		17, 19
		15	1957 - F			
SOBREVILLA	1964	16	M			<u>47</u>
FORSYTH	1965	17	1956 - M		Cousins G	<u>13</u>
BECROFT	1965	18	M	is. germ. DCD	Cousins is. G	<u>4</u>
WAYS	1965	19	1957 - M			8, 19, 21, <u>52</u>
BACH	1966	20	M			<u>1</u> , <u>33</u> , 48
LEVY	1966	21	F	Frère et soeur		<u>29</u>
		22	M			
HOOGWINKEL	1966	23	M	Non publié		33
DAUER		24	M	Non publié		33

Signes cliniques caractéristiques retrouvés dans vingt-et-un cas d'a-bêta-lipoprotéïnémie étudiés -

CAS	SYNDROME COELIAQUE			SYNDROME NEUROLOGIQUE			S. OPHTAL.
	apparit.	stéatorr.	ret. stat.	ataxie	R.O.T.	ret. psy.	rétinite (*)
1	2 ans	+	+	+	-	-	+
2	6 mois	+	+	+	-	+	+
3	9 mois	+		+	-		+
4	enfance	+	+	+	0	+	+
5	18 mois	+	+	+	-		0
6	5 semaines	+	+	+	-		+
7	2 mois	+	+	+	-	+	+
8	4 mois	+	+		-	+	+
9		+	+	+	-		+
11	5 ans	+	+	+	-		+
12		+	+	+	-		+
13	4 mois	+		+	0	0	0
16				+	0		
17	3 semaines	+	+	+	N.X.	+	+
18	3 mois		+	+	-		+
19		+	+	+	-		+
20	6 mois	+			N.X.	+	
21	9 ans	+	+	+	-		+
22	7 ans	+	+	+	-		+

(*) Signes cliniques étudiés : Apparition, stéatorrhée, retard staturo-pondéral

Ataxie, réflexes ostéo-tendineux, retard psycho-moteur

Rétinite pigmentaire atypique

+ Présent

- Diminué

0 Absent

Signes biologiques caractéristiques retrouvés dans les vingt-et-un cas
d'a-bêta-lipoprotéinémie étudiés -

CAS	HEMATIES		B I O L O G I E					
	Acanth.	V.S.	Lip. ttx	Cholest.	Phos. Lip	Trigl.	Bêta LP	Alpha LP
1	100 %	nle						
2	+							
3	+		2,85g/l	0,86g/l		0,90g/l	0	
4	+	abaissé	-	-				
5		nle	1,10g/l	0,25g/l				
6	50 %	-	0,80g/l	0,22g/l	0,45g/l		0	80
7			2,50g/l	0,42g/l	0,25g/l			
8	90 %		1,50g/l	0,50g/l	0,40g/l			
9	+	-	-	-	-	-	0	
11	+	-		-	-			-
12	+	-	-	-	-	-	0	
13	+			0,54g/l	0,74g/l	0,84g/l	0	
16				0,59g/l				
17	+	-	1,10g/l	0,29g/l	0,58g/l		0	110
18	35 %			0,23g/l			0	
19	+	-	0,60g/l	-	-	-	0	
20	95 %	-		0,50g/l			0	nles
21	+	-		0,54g/l		0,20g/l	0	
22	+	-		0,50g/l		0,10g/l	0	

Valeurs normales des	Lipides totaux	= 4,70 à 8,60 g/l
	Cholestérol total	= 1,20 à 2,50 g/l
	Phospholipides	= 1,60 à 3,10 g/l
	Triglycérides	= 2 à 4 g/l
	Bêta-lipoprotéines	= 300 à 580 mg/100 ml
	Alpha-lipoprotéines	= 150 à 280 mg/100 ml

LES LIPOPROTEINES - RAPPEL BIOCHIMIQUE (36) -

. Etat physico-chimique des lipides circulants.

L'élément commun à la majorité des lipides circulants est l'acide gras, le plus souvent un mono-acide aliphatique à chaîne saturée ou insaturée.

Dans le sang circulant, il existe une très faible quantité (0,3 à 0,6 meq/l) d'acides gras circulants à l'état libre.

Sous forme estérifiée, les acides gras entrent dans la composition de deux grandes classes de lipides :

- Graisses neutres : Triglycérides
- Diglycérides
- Monoglycérides
- Cholestérol libre et estérifié

Phospho ou hétéro-lipides :

Contenant du phosphore :

- Acide phosphatidique
- Lécithines
- Céphalines
- Cardiolipines
- Phospho-inositosides
- Plasmalogènes

Lipamides exempts de phosphore :

- Céramides
- Cérébrosides
- Gangliosides

Sulfolipides, renfermant du soufre

La majorité de ces lipides circule dans le plasma sous forme d'associations moléculaires : les lipoprotéines.

. Métabolisme des lipoprotéines circulantes.

Les lipides, insolubles dans l'eau, sont associés à des protéines, pour être véhiculés dans la circulation. MACHEBOEUF en 1928, a mis en évidence ces associations moléculaires, auxquelles il donne le nom de cénapses.

Les lipoprotéines sont classées en deux groupes, suivant leur mobilité électrophorétique :

- les alpha-lipoprotéines, migrant au niveau des alpha 1 globulines
- les bêta-lipoprotéines, migrant au niveau des bêta-globulines

Immunologiquement, deux protéines sont mises en évidence : les alpha et bêta-lipoprotéines qui sont des protéines distinctes des autres protéines plasmatiques, et n'existent pas à l'état libre, sans lipides.

Ces lipoprotéines ont été isolées par ultra-centrifugation fractionnée et leur hétérogénéité mise en évidence par ultra-centrifugation analytique des fractions obtenues.

Les lipoprotéines les plus denses sont les alpha-lipoprotéines (Hight density lipoprotein - H.D.L.) dont on distingue deux fractions : H.D.L.2 et H.D.L.3

Les bêta-lipoprotéines, moins denses, ont une masse moléculaire d'environ 10^6 ; on les différencie suivant leur vitesse de flottation dans un milieu de densité 1063 :

- Low density lipoprotein (L.D.L.) = Bêta-lipoprotéines lourdes
- Very low density lipoprotein (V.L.D.L.) = Bêta-lipoprotéines légères
- Chylomicrons

Leurs caractéristiques physico-chimiques sont les suivantes :

Catégorie par U.F.	Coeff. de flottation d = 1063	Dénomination électroph.	Protides	Lipides	<u>Cholestérol</u> phospholipides
Chylomicrons, lipomicrons	Sg = 400 d = 1,006		1 %	99 %	0,9
V.L.D.L. Bêta-L.P. légères	20 - 400 d = 1,019	Alpha 2LP Pré-bêta-lipoprot.	12 %	88 %	1 - 1,2
L.D.L. Bêta-L.P. lourdes	0, - 20 d = 1,063	Bêta-lipo-protéines	20 %	80 %	1,6 - 1,8
H.D.L. Alpha-L.P.	d = 1,210	Alpha-lipo-protéines	52 %	48 %	0,6 - 0,8

Les chylo-lipomicrons ont leur origine dans l'intestin. Ils sont formés dans la paroi intestinale, passent dans la circulation chylifère puis sanguine ; ils sont ensuite captés par le foie, où ils apportent des triglycérides ; enfin ils sont remis en circulation sous forme de V.L.D.L.

Les bêta-lipoprotéines légères sont sécrétées par le foie, apparaissent dans la période post-digestive et aussi après une mobilisation des tissus de réserve (jeûne). In vivo, elles sont transformées en bêta-lipoprotéines plus denses par utilisation tissulaire des triglycérides (tissus périphériques et non foie). On ignore encore l'utilisation des autres constituants des V.L.D.L. (Phospholipides, cholestérol, protéines).

Les bêta-lipoprotéines lourdes sont sécrétées par le foie et passent dans la circulation sanguine.

Elles ont une haute teneur en cholestérol dont elles sont le principal transporteur. Mais le cholestérol n'est pas attaché directement à la protéine ; ce rôle essentiel du transport du cholestérol revient aux phospholipides.

Pour comprendre le métabolisme d'une bêta-lipoprotéine dans la circulation sanguine, il faut étudier les possibilités de transformation de ses différents constituants.

- Le cholestérol s'échange avec le cholestérol des tissus sous forme de cholestérol libre. Une quantité minime de cholestérol quitte la circulation pour former des stéroïdes hormonaux. Les bêta-lipoprotéines doivent jouer un rôle protecteur vis-à-vis des cellules (il existe une acanthocytose dans l'a-bêta-lipoprotéinémie).
- Les phospholipides s'échangent avec les phospholipides tissulaires, lentement.
- Il existe aussi en dehors des échanges des réactions de transformation au sein même du plasma.
- Les bêta-lipoprotéines peuvent se déposer sur les parois artérielles, donnant des plaques d'athérome. Normalement, ces bêta-lipoprotéines captées et détruites par les macrophages.

Conclusion :

Le transport des triglycérides, véhiculés par les chylomicrons, de l'intestin jusqu'au foie et aux tissus de réserve, et par des bêta-lipoprotéines légères du foie aux tissus, paraît à peu près certain.

Les alpha et bêta-lipoprotéines jouent sans doute un rôle dans le transport nécessaire du cholestérol et des phospholipides. Ce transport se fait entre foie et autres tissus. Ces lipoprotéines jouent aussi un rôle dans les échanges des lipides entre plasma et atmosphère péri-cellulaire.

Mais leur fonction de transport est encore mal connue.

PLACE DE NOTRE OBSERVATION PAR RAPPORT A L'A-BETA-LIPOPROTEINEMIE VRAIE
ET PAR RAPPORT AUX MALADIES APPARENTÉES -

Nous ne nous intéresserons pas aux troubles des alpha-lipoprotéines sinon dans la mesure où il existe une hypo-alpha-lipoprotéïnémie associée à une hypo-bêta-lipoprotéïnémie.

Nous aurons en vue ici la pathologie des déficits en bêta-lipoprotéines.

Devant tout syndrome associant des troubles digestifs apparus tôt dans l'enfance, des troubles neurologiques à type d'hérédodégénérescence, des troubles ophtalmologiques caractérisés par une rétinite pigmentaire atypique, et une acanthocytose, il convient d'évoquer une a-bêta-lipoprotéïnémie.

Notre observation comporte l'ensemble de ces symptômes, mais l'analyse biologique révèle une hypo-bêta et non une a-bêta-lipoprotéïnémie stricto sensu

Il convient donc d'envisager la place qu'on peut lui attribuer en étudiant les diverses manifestations pathologiques qu'on peut rencontrer associées à la diminution ou à l'absence des bêta-lipoprotéines.

Nous étudierons d'abord l'a-bêta-lipoprotéïnémie vraie, telle qu'elle a été décrite initialement par BASSEN et KORNZWEIG, en 1950, puis par SALT et par LAMY et COLL, qui mettent en évidence l'anomalie lipidique.

Nous verrons ensuite la maladie d'ANDERSON dont le premier cas a été rapporté par cet auteur en 1961 ; enfin, nous passerons en revue les maladies dites "apparentées".

- A-BETA-LIPOPROTEINEMIE VRAIE (maladie de BASSEN et KORNZWEIG)

(21 - 35)

L'a-bêta-lipoprotéinémie vraie est caractérisée par un syndrome clinique particulier fait de troubles digestifs, neurologiques et ophtalmologiques ;

un syndrome biologique dominé par une absence complète de bêta-lipoprotéines plasmatiques, avec acanthocytose.

- Cliniquement

- Les troubles digestifs : apparaissent souvent dès les premières semaines de la vie, quand l'alimentation est progressivement enrichie en graisses. Ces troubles sont faits d'une stéatorrhée (avec des selles abondantes, fréquentes, souvent blanchâtres, molles), souvent accompagnée de vomissements. L'appétit est médiocre. On note un retard de croissance et une hypotrophie qui vont en s'accroissant. L'abdomen est volumineux. Radiologiquement, les anses grêles sont dilatées, évoquant une maladie coeliaque. Mais la suppression du gluten n'entraîne pas d'amélioration.
- Le syndrome neurologique apparaît dès les premières années de la vie. Il évoque une maladie de FRIEDREICH, avec démyélinisation progressive. On note une ataxie franche, statique (le signe de ROMBERG est présent) et dynamique (marche tibutante) (3), une diminution voire même une abolition des réflexes ostéotendineux (25 - 54), une perte de la sensibilité proprioceptive (position et vibration), rarement des mouvements athétosiques, une élocution perturbée, un retard psycho-moteur variable (10 - 13 - 24 - 32 - 46).

Tous ces symptômes vont croissant. Vers trente ans, la station debout peut devenir impossible. La biopsie d'un nerf périphérique montre une dégénérescence et une démyélinisation extensives. Ces troubles sont vraisemblablement dûs à la dégénérescence des cordons postéro-latéraux et du cervelet.

- Le syndrome ophtalmologique : son apparition et son évolution sont parallèles au syndrome neurologique.

Le signe majeur est une rétinite pigmentaire atypique (rétinite ponctuée albescente) (3 - 10 - 32). En outre, il y a une baisse de l'acuité visuelle, parfois un nystagmus. A l'électro-rétinogramme, on retrouve des anomalies (1). Quelquefois, il existe des malformations associées (3 - 10 - 16 - 32).

- Anomalies des globules rouges (42)

Elles sont caractéristiques, du moins pour l'acanthocytose (parfois prise pour une poïkilocytose) : le globule rouge est en forme d'oursin, ou encore de feuille d'acanthé (45). Cette anomalie a depuis été observée dans d'autres affections (anémie hémolytique, ictère, affections néoplasiques). Il n'y a pas de formation de globules rouges en rouleaux (46), on ne retrouve pas d'hémoglobine anormale (10 - 32 - 38), pas d'auto-anticorps hémolysants (3 - 32 - 46), pas de déficit enzymatique des globules rouges (32). La vitesse de sédimentation est ralentie (10 - 42).

La durée de vie des acanthocytes (Cr 51) (10 - 32) est diminuée (18 jours). La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est parfois augmentée. Il existe parfois une discrète anémie (3 - 42), avec réticulocytose normale. Le taux de l'hémoglobine sanguine est un peu diminué.

- Biologiquement, on observe

une hypolipémie plasmatique inférieure à 1g/l

une cholestérolémie basse

une phospholipidémie basse

une triblycéridémie à peu près nulle

la composition des phospholipides est modifiée : augmentation de la sphingomyéline, baisse des lécithines (34 - 48 - 54 - 55) ; ce sont les mêmes anomalies que l'on retrouve dans les phospholipides de la membrane globulaire (34 - 48 - 52 - 54 - 55).

La concentration plasmatique du carotène et de la vitamine A est diminuée, et ne remonte pas normalement après ingestion de vitamine A (42 - 43).

La composition en acides gras des différentes fractions lipidiques du plasma est modifiée :

- Acide linoléique inférieur à 10 % dans les esters du cholestérol, les triglycérides et les phospholipides (24 - 38 - 48 - 54 - 55)
- Le pourcentage des acides oléique, palmitoléique, lignocérique et béhémique est augmenté (38)

Le carotène, transporté normalement par les bêta-lipoprotéines, a un taux nul ; la vitaminémie A est très abaissée (42), la vitaminémie E est à peu près nulle (21).

A l'ultracentrifugation, on ne retrouve pas de lipoprotéines de densité inférieure à 1063.

L'électrophorèse sur papier (42), l'immuno-électrophorèse sur gélose, révèlent une absence de bêta-lipoprotéines, confirmée par la précipitation avec le sulfate de dextrane (24) et par des techniques immuno-chimiques qui révèlent une concentration inférieure à 1/10 000 des valeurs normales (29 - 42). Les alpha-lipoprotéines sont diminuées, surtout les H.D.L.3 (19 - 20).

	Normale	A-bêta-lipoprotéinémie
Lipides totaux	5,9 $\pm$ 0,7g/l	Diminués
Cholestérol total	1,5 $\pm$ 0,2g/l	Diminué
Cholestérol estérif.	1,1 $\pm$ 0,2g/l	Diminué
Triglycérides	0,9 $\pm$ 0,1g/l	Diminués (traces)
Phospholipides	1,4 $\pm$ 0,3g/l	Diminués

- Evolution

L'état général des malades est transformé par la suppression des graisses de l'alimentation ; les troubles digestifs s'amendent, la croissance staturo-pondérale reprend ; mais les troubles neurologiques, ophtalmologiques, érythrocytaires et biologiques ne s'améliorent pas. En particulier les troubles neurologiques et ophtalmologiques qui apparaissent plus tardivement (atteinte infra-clinique, électro-rétinogramme perturbé) évoluent donc beaucoup plus longtemps, d'une manière irréversible, pour aboutir à la cécité et à l'impossibilité de la marche. Cette dissociation pose d'ailleurs le problème du rapport entre le syndrome neurologique et l'absence de bêta-lipoprotéines.

- Etude anatomique

Le système nerveux central : on observe une démyélinisation et une disparition des noyaux des cordons postérieurs et des faisceaux spino-cérébelleux (47). Parfois il existe une démyélinisation des nerfs périphériques (43). Enfin du point de vue ophtalmologique, on trouve des lésions d'atrophie de la région maculaire (47).

L'intestin (30 - 42) (duodénum et jéjunum) : les villosités sont de forme et de longueur normale ; les cellules épithéliales sont très grandes, le cytoplasme clair ; ceci est dû à l'accumulation de gouttelettes graisseuses qui sont plus nombreuses au sommet des villosités et à la base des cellules (1 - 8 - 26 - 30 - 42 - 43). La surcharge lipidique est composée surtout de triglycérides, dix fois supérieurs à la normale (52). La muqueuse iléale est normale (52). Un régime sans graisse entraîne une disparition presque complète de la surcharge (8 - 52).

- Pathogénie

- * De l'acanthocytose : (40) Elle est mal connue. Les premières expériences de suspension croisée (24 - 42 - 46) suggéraient que l'acanthocytose ne dépend pas d'un facteur plasmatique, mais d'une altération globulaire intrinsèque : les globules rouges malades ne prennent pas une forme de disque si on les met en suspension dans du plasma normal ; et les globules rouges normaux ne sont pas transformés en "oursin" in vitro par le plasma des malades ; les acanthocytes reprennent une forme normale si on augmente le Ph du milieu ou si on les soumet à l'action de l'albumine et des détergents anioniques. Les expériences de WAYS (53) suggèrent une relation entre déformation des globules rouges et modification du rapport lécithine / sphingomyéline, dans la membrane globulaire, rapport qui diminue quand les globules rouges vieillissent et prennent une forme anormale.
- * Des troubles digestifs : ils sont la conséquence d'un blocage qui porte exclusivement sur le métabolisme des graisses. L'hydrolyse et les premières étapes de l'absorption sont normales ; mais le passage des chylomicrons dans la circulation lymphatique ne se fait pas (1 - 30 - 35 - 42). Le trouble porte sur la formation des chylomicrons, dans la constitution desquels entrent les tryglycérides, les phospholipides, les esters du cholestérol, des protéines. Le remplacement des bêta-lipoprotéines circulantes par des perfusions de bêta-lipoprotéines (7 - 56) ou par une exsanguino-transfusion (14) ne corrige pas le déficit de l'absorption. De plus, les lipoprotéines nécessaires au passage des graisses dans la lymphe sont synthétisées sur place. Le blocage de la formation des chylomicrons ne serait donc pas secondaire à l'absence de bêta-lipoprotéines, mais lié à un trouble de la synthèse des lipoprotéines dans les cellules intestinales.
- * Des troubles neurologiques : Elle sera envisagée plus loin.

- Etude génétique

La maladie atteint les deux sexes ; mais dans les vingt-quatre cas que nous connaissons, il y a dix-sept sujets masculins pour sept sujets féminins. Dans cinq familles (4 - 13 - 26 - 43 - 46) sur vingt, les parents sont consanguins.

Dans une sixième famille (3), la consanguinité a été affirmée puis déniée (43). Dans quatre familles, on compte deux germains atteints, une fille et un garçon, (22 - 29). Donc l'a-bêta-lipoprotéinémie est dûe à un gène rare, se transmettant selon un mode autosomique récessif. Dans la majorité des cas, on ne peut déceler d'hétérozygotes. Ils n'ont pas de troubles de l'absorption, et les biopsies ne montrent aucune anomalie (52). L'acanthocytose n'a pas été observée chez eux, leur taux de bêta-lipoprotéines est normal (1 - 4 - 24 - 43 - 52 - 56). Une diminution de moitié des bêta-lipoprotéines a été notée par SALT (42) chez les parents et le grand-père maternel de leur malade ; mais une telle constatation ne suffit pas pour affirmer l'hétérozygotisme en l'absence de forme complète de la maladie.

En dépit de l'absence de notions génétiques, nous pouvons dire que notre observation est particulièrement proche de l'a-bêta-lipoprotéinémie vraie car on y retrouve les mêmes syndromes digestif, neurologique, ophtalmologique, érythrocytaire et biologique, mais il s'agit d'une hypo-bêta-lipoprotéinémie et non d'une a-bêta-lipoprotéinémie.

- LA MALADIE D'ANDERSON (Trouble du transfert intestinal des graisses sans a-bêta-lipoprotéinémie, sans troubles neurologiques, sans acanthocytose) - (2 - 28 - 37 - 44).

En 1961, C. ANDERSON (2) décrit un trouble de malabsorption lipidique pure, autosomique récessive, sans a-bêta-lipoprotéinémie ni acanthocytose, syndrome pour lequel J. REY a proposé le qualificatif de maladie d'Anderson et dont le diagnostic est entièrement subordonné à la mise en oeuvre, après constatation d'une stéatorrhée, d'une biopsie intestinale qui montre une surcharge lipidique de la muqueuse évidente et superposable à celle des a-bêta-lipoprotéinémies les plus classiques.

Il s'agit donc d'une malabsorption lipidique congénitale avec trouble de formation des chylomicrons : est-ce une forme intestinale "pure" ?

En 1967, LAMY, FREZAL et REY et collaborateurs décrivent un nouveau cas de cette maladie (28). En 1968, SILVERBERG en rapporte un autre cas (44). Enfin, en 1970, C. POLONOVSKI et collaborateurs décrivent la même affection chez le frère du malade de LAMY, FREZAL et REY (37).

La maladie d'ANDERSON est donc caractérisée par :

- Cliniquement, l'apparition d'un syndrome coeliaque dès la naissance (sauf dans l'observation de C. POLONOVSKI). Il n'y a pas de syndrome neurologique à l'âge de nourrisson, ce qui ne particularise en rien cette maladie vis-à-vis des a-bêta-lipoprotéïnémies. A l'opposé de la maladie de BASSEN et KORNZWEIG, il n'existe ultérieurement aucun trouble neurologique : mais on peut penser, à la lecture des observations de SILVERBERG (44) où apparaît une aréflexie tendineuse et de LAMY, FREZAL et REY (28) où on verra une hyper-réflexivité tendineuse apparaître, que ces troubles peuvent survenir plus tardivement.
- Biologiquement, ce qui caractérise la maladie d'ANDERSON, c'est de comporter les stigmates du trouble congénital de formation des chylomicrons, décrit antérieurement dans l'a-bêta-lipoprotéïnémie, sans y associer l'acanthocytose et l'absence de bêta-lipoprotéines sériques, qui complètent la triade symptomatique biologique de ces a-bêta-lipoprotéïnémies, type BASSEN et KORNZWEIG.
Le taux des bêta-lipoprotéines sériques est à 50 % de la normale.
Il en est de même pour les alpha-lipoprotéines.
Le dosage de la lipémie et de ses constituants est en accord avec cette diminution et fournit des résultats intermédiaires entre ceux, très bas, de l'a-bêta-lipoprotéïnémie et les résultats normaux pour l'âge.

L'élément majeur du syndrome biologique est la traduction de la malabsorption lipidique : il existe une importante stéatorrhée (3 à 11g).

La caroténémie, la vitaminémie A, la vitaminémie E sont très diminuées.

Le test au lipiodol est très perturbé.

- Histologiquement, la biopsie intestinale apporte la clé du diagnostic. On trouve des vacuoles intracytoplasmiques à l'apex des cellules épithéliales des villosités intestinales. Cet aspect est identique à celui observé dans l'a-bêta-lipoprotéinémie classique.
- Enfin, il est important de noter qu'il s'agit d'une affection autosomique récessive, comme l'a-bêta-lipoprotéinémie classique, mais de pronostic plus favorable.

Quoiqu'il en soit, notre observation est éloignée du tableau de la maladie d'ANDERSON, du fait même du peu de traduction clinique de cette maladie, alors que notre malade présente l'ensemble des symptômes retrouvés dans la maladie de BASSEN et KORNZWEIG.

- LES MALADIES APPARENTÉES

A côté de ces affections bien délimitées, un grand nombre de faits et d'observations disparates ont été décrits, dont le seul lien entre eux est de comporter une ou plusieurs des anomalies qu'on sait maintenant être liées à l'absence ou à l'abaissement du taux des bêta-lipoprotéines plasmatiques.

Les hypo-bêta-lipoprotéinémies des syndromes de malabsorption /entéropathies subaiguës et chroniques, malnutrition, lymphangiectasies telles que celles décrites par DOBBINS (9) / n'entrent pas dans le cadre de ces maladies apparentées, car elles sont secondaires à la malabsorption digestive, comparables en cela à certaines anomalies du métabolisme protidique (défaut d'immunoglobulines des hypoprotidémies).

Par contre, il existe certains syndromes neurologiques qui ont une analogie avec certains des éléments de la maladie de BASSEN et KORNZWEIG :

- . Il en est ainsi pour l'observation rapportée en 1962 par KUO et BASSETT (23) : il s'agit d'un adulte présentant une stéatorrhée, une ataxie, des troubles rétinien, une acanthocytose et une hypo-alpha et bêta-lipoprotéinémie. L'étude génétique a révélé l'existence d'une atteinte familiale, d'allure récessive.
- . Il en est de même pour l'observation de MIER (32) publiée en 1960, relatant des troubles apparus chez un nourrisson vu à l'âge d'adolescent et associant une stéatorrhée, une ataxie, des troubles rétinien, et biologiquement, une diminution du taux des vitamines liposolubles, des lipides, du cholestérol et des phospholipides. "Bien que l'étude des bêta-lipoprotéines n'ait pas été faite, la quantité de lipides totaux (2,50g/l) permet d'affirmer leur présence". (POLONOVSKI)
- . Ou encore, en 1969, le cas rapporté par MARS (31) : Il s'agit d'une affection transmise sur le mode autosomique dominant, présente chez un seul malade et associant une ataxie progressive avec hyper-réflexivité tendineuse, une absence de réponse aux anesthésiques locaux (avec fond d'oeil normal, aire de démyélinisation à la biopsie nerveuse) et en revanche aucun trouble oculaire ni neurologique chez les douze autres membres de la famille qui présentent tous une hypo-bêta-lipoprotéinémie prononcée avec un taux d'alpha-lipoprotéines normal.

La biopsie de la muqueuse jéjunale montre de nombreuses vacuoles lipidiques dans les cellules épithéliales et dans la sous-muqueuse. Chez quatre des malades ayant une cholestérolémie inférieure à 1g/l on a retrouvé une acanthocytose. Dix des membres de la famille ont un dégoût pour les graisses alimentaires. Ainsi, dans cette dernière observation dont la transmission est pourtant différente de celle de l'a-bêta-lipoprotéinémie), on retrouve un lien entre d'une part, une surcharge graisseuse intestinale, des troubles neurologiques discrets et d'autre part, une hypo-bêta-lipoprotéinémie. Cela laisse à penser qu'il existe une relation entre des anomalies des bêta-lipoprotéines et certaines maladies démyélinisantes.

- . Par contre, l'observation de TOLENTINO (50), publiée en 1964, est un peu différente car elle associe, chez un nourrisson, indemne de troubles neurologiques, une stéatorrhée, une acanthocytose, des troubles rétinien, le syndrome biologique comportant une diminution du cholestérol, des lipides, des phospholipides, des vitamines liposolubles, et surtout des alpha et bêta-lipoprotéines. Mais la biopsie intestinale ne montrait qu'une atrophie villositaire.

D'autres syndromes neurologiques n'ont que peu de ressemblance avec l'a-bêta lipoprotéinémie vraie :

- . En 1967, ESTES et collaborateurs (12) publient plusieurs cas d'un nouveau syndrome héréditaire à transmission autosomique dominante fait d'une acanthocytose légère et de troubles nerveux (mouvements choréiformes, atrophie musculaire, démence, convulsions). Seul, un malade présentait une baisse de la caroténémie, de la vitaminiémie E et de la cholestérolémie. Chez les autres malades, on ne met en évidence aucune anomalie des lipoprotéines. Seule l'acanthocytose permet de rapprocher les malades d'ESTES de ceux des cas précédents, ce qui ouvre une discussion sur un trouble de structure des apoprotéines lipoprotidiques tissulaires.

- . En 1968, CRITCHLEY et WICKLER (6) rapportent un ensemble peut-être semblable, associant sur deux générations des cas de pseudo-chorée d'HUNTINGTON et un cas de pseudo-ataxie de FRIEDREICH. Chez tous ces cas, on a retrouvé une acanthocytose moyenne sans aucune anomalie de l'absorption lipidique ni du taux des lipoprotéines sériques ou des vitamines liposolubles. Là encore, ce sont les protéines de membrane qui sont mises en cause.

A l'opposé, nous avons retrouvé trois cas d'hypo-bêta-lipoprotéinémie asymptomatiques :

- . En 1963, J. BERNARD, C. DRESCH, Y. NAJEAN (5) rapportent le cas d'un garçon de dix-huit ans présentant 5 à 10 % d'acanthocytes, sans aucun trouble digestif, ni neurologique, ni psychique. Les lipides totaux étaient trouvés à 4,30g/l, le cholestérol à 0,80g/l, les alpha-lipoprotéines normales, les bêta-lipoprotéines très abaissées.
- . En 1966, VAN BUCHEN, POL, de GIER, BOTTCHE, PREIS (51) ont décelé, au cours d'une enquête systématique, une hypo-bêta-lipoprotéinémie importante chez un homme de quarante-six ans ayant des alpha-lipoprotéines normales, un cholestérol à 0,80g/l et un test de Coombs positif. Il n'existait aucun trouble clinique de la série des a-bêta-lipoprotéinémies. La biopsie intestinale était normale.
- . L'observation de RICHET et collaborateurs (41) en 1969, rapporte le cas d'un garçon de quinze ans chez qui a été découvert fortuitement une protéinurie. Les examens complémentaires mettent alors en évidence une hypo-bêta-lipoprotéinémie avec légère hypo-alpha-lipoprotéinémie. (Six des parents avaient une hypo-bêta-lipoprotéinémie isolée). Il s'agit sans doute d'une affection autosomique dominante.

- IL RESTE DONC :

* A envisager la place de notre observation par rapport à toutes ces affections dites "maladies apparentées".

* A discuter de la pathogénie des troubles et principalement des troubles neurologiques dans les hypo et a-bêta-lipoprotéinémies.

- Le cas de Chantal est évidemment très éloigné des hypo-bêta-lipoprotéinémies asymptomatiques.

Mais notre observation ne peut être rapprochée des hypo-bêta-lipoprotéinémies avec syndrome neurologique que nous avons envisagées plus haut. En fait, aucun de ces cas ne présente le syndrome clinique complet que l'on retrouve habituellement dans l'a-bêta-lipoprotéinémie vraie et qui est présent dans notre observation.

Aussi, nous sommes conduits à classer notre observation dans les a-bêta-lipoprotéinémies du type de celles de la maladie de BASSEN et KORNZWEIG. En effet, l'analogie clinique est totale, l'analogie biologique l'est aussi, et seule la présence d'une infime quantité de bêta-lipoprotéines sépare notre malade des cas d'a-bêta-lipoprotéinémie vraie rapportés dans la littérature.

- L'existence, chez notre malade, des troubles neurologiques existant dans les déficits totaux en bêta-lipoprotéines et la présence d'une certaine quantité de bêta-lipoprotéines, conduit à envisager les rapports qui peuvent exister entre la diminution ou le défaut en bêta-lipoprotéines et les troubles neurologiques.

Nous évoquerons, tout d'abord, le problème technique. En effet, la finesse de certaines méthodes n'est pas encore telle que nous puissions toujours affirmer avec certitude qu'il n'existe réellement pas de bêta-lipoprotéines chez les malades taxés d'a-bêta-lipoprotéïnémie. A titre d'exemple, nous indiquerons que la première immuno-électrophorèse de Chantal B... effectuée en 1969, nous affirmait une a-bêta-lipoprotéïnémie complète. Seules les techniques d'ultra-centrifugation et d'immuno-détermination effectuées dans le laboratoire du Professeur J. POLONOVSKI, à Saint-Antoine, nous conduisaient à réviser cette opinion en mettant en évidence des traces de bêta-lipoprotéines.

Ceci dit, nous envisagerons trois possibilités :

Anomalie quantitative

Anomalie carentielle

Anomalie qualitative

● Anomalie carentielle

Aussi bien dans les affections comportant une absence totale de bêta-lipoprotéines que dans celles n'en comportant qu'un certain défaut, tous les auteurs s'accordent à reconnaître l'impossibilité plus ou moins absolue de formation des chylomicrons lors de l'absorption lipidique.

Il est tentant d'imaginer qu'une absence (plus ou moins complète) de bêta-lipoprotéines entraîne une malabsorption lipidique, donc un défaut en acides gras et en vitamines liposolubles ; ces derniers éléments étant indispensables à la maturation puis au maintien de la structure du système nerveux. Les troubles neurologiques découleraient de cette carence.

A cette hypothèse s'oppose la persistance de l'évolution des troubles neurologiques malgré la réduction de la malabsorption lipidique et la correction de la carence en acides gras essentiels et vitamines liposolubles. C'est ce que souligne C. POLONOVSKI (37) : "On est bien loin, actuellement du rattachement un peu schématique de toute la symptomatologie des déficits congénitaux en bêta-lipoprotéines à une malabsorption lipidique congénitale par trouble de formation de chylomicrons. Cet élément intestinal existe constamment dans les a-bêta-lipoprotéinémies mais n'est en soi à l'origine ni de l'ataxie, ni de la rétinite, ni même de l'acanthocytose de ces malades et aucune mesure thérapeutique visant à pallier la malabsorption des substances liposolubles n'a permis d'enrayer l'évolution vers des complications neuro-oculaires tardives". C'est ainsi que l'on a pu dire (37) "La malabsorption intestinale des lipides dont la traduction diarrhéique disparaît spontanément avec l'âge dans les a-bêta-lipoprotéinémies les plus authentiques, apparaît secondaire ou absente dans toute cette pathologie neurologique d'adultes".

De plus, les observations de maladie d'ANDERSON contribuent à infirmer cette théorie carentielle, puisqu'on y observe les mêmes troubles de malabsorption, tant cliniques qu'histologiques et biologiques, sans qu'il y ait pour cela le moindre trouble neurologique, du moins au début pour deux observations (28 - 44). Même avec un recul de plusieurs années, les seules manifestations neurologiques anormales, apanage seulement des deux malades les plus âgés, sont une aréflexie tendineuse avec ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse chez le malade de SILVERBERG, et une hyper-réflexivité tendineuse des membres inférieurs chez le malade de REY.

● Anomalie quantitative

On pourrait penser que les troubles neurologiques sont reliés à l'a-bêta-lipoprotéinémie par un lien de causalité directe entre absence complète de bêta-lipoprotéines et anomalie de structure du système nerveux, responsable des troubles neurologiques. On ne peut retenir cette hypothèse.

Certes l'équation : syndrome neurologique du type de celui de la maladie de BASSEN et KORNZWEIG égale a-bêta-lipoprotéinémie, admise il y a quelques années, peut faire illusion. Mais il existe des faits contradictoires.

Dans certaines observations qui présentent cependant des troubles neurologiques (MIER, 32 - KUO et BASSETT, 23 - MARS, 31 - ESTES, 12 - CRITCHLEY, 6), il est difficile d'affirmer qu'il s'agit simplement d'un phénomène quantitatif, et qu'on se trouve dans ces observations, en dessous d'un certain seuil, alors que dans d'autres cas, le même trouble biologique ne s'accompagne d'aucun trouble neurologique (TOLENTINO, 50 - hypo-bêta-lipoprotéinémies asymptomatiques : 5 - 41 - 51).

De plus, les observations parues à la suite de celle rapportée par C. ANDERSON (2) montrent que l'absence de bêta-lipoprotéines, même complète, est compatible avec l'intégrité du système nerveux, au moins pendant plusieurs années. Il faut donc chercher ailleurs que dans la quantité de bêta-lipoprotéines présentes car "la mise en cause d'une maladie métabolique des lipoprotéines à l'origine de troubles neurologiques familiaux n'implique plus la nécessité d'une a-bêta-lipoprotéinémie, ni celle d'une acanthocytose" (37).

● Anomalie qualitative

Qu'il s'agisse d'un défaut total ou partiel de la synthèse des bêta-lipoprotéines, il semble d'après ce qui précède que le facteur quantitatif n'ait qu'un rôle réduit ou nul. C'est de l'existence d'un défaut de structure des bêta-lipoprotéines et du point d'application où ce défaut va s'exprimer que dépendra l'expression clinique de l'affection entraînée.

C'est ainsi qu'on peut le plus facilement expliquer l'absence d'acanthocytose dans la maladie d'ANDERSON, alors qu'elle est un élément dominant dans la maladie de BASSEN et KORNZWEIG. Le défaut de structure des bêta-lipoprotéines de la membrane globulaire en serait responsable dans la maladie de BASSEN et KORNZWEIG, alors que la membrane des érythrocytes, dans la maladie d'ANDERSON, serait normale.

Dans cette dernière maladie l'absence de troubles neurologiques malgré ce syndrome comportant une importante diminution des bêta-lipoprotéines sériques (et des alpha-lipoprotéines, sauf dans le cas rapporté par SILVERBERG), constitue, au moins en apparence, un obstacle à cette interprétation des faits pathologiques. Cependant, si les petits troubles neurologiques des malades de SILVERBERG (44) et de LAMY, FREZAL, REY (28) semblent échapper à la pathogénie carentielle, on peut penser que l'anomalie lipoprotéinique de cette maladie n'est pas exclusivement intestinale et qu'elle affecte à un degré beaucoup plus léger que dans les a-bêta-lipoprotéïnémies classiques, les autres lieux de biosynthèse des lipoprotéines.

J. et C. POLONOVSKI et M. AYRAULT (37) rappellent que "les inhibiteurs de la synthèse protéique, type éthionine ou puromycine, déterminent une surcharge graisseuse épithéliale, intestinale et hépatique, et une hypo-bêta-lipoprotéïnémie qui reproduisent expérimentalement un tableau voisin des a-bêta-lipoprotéïnémies classiques. Ces notions jointes au trouble d'incorporation des acides aminés marqués dans les lipoprotéines, et à la présence de traces de bêta-apoprotéines dans le sérum des a-bêta-lipoprotéïnémies sont très consistantes avec l'hypothèse d'un trouble congénital de formation des chaînes polypeptidiques des apoprotéines des chylomicrons et des bêta-lipoprotéines dans cette maladie.

Les quelques cas d'hypo-bêta-lipoprotéïnémie pourraient eux-mêmes traduire un trouble partiel de la biosynthèse ou des anomalies structurales variées des apoprotéines en question, justifiant, d'un type à l'autre, les différences de transmission génétique et de traduction clinique de façon analogue à ce qu'on connaît en matière d'hémoglobino-
se."

CONCLUSIONS -

Nous rapportons l'observation d'une fillette de onze ans, chez qui a été découvert à l'occasion d'une hospitalisation pour maladie de BOUILLAUD, un syndrome clinique fait de troubles digestifs de la petite enfance, de troubles neurologiques évoquant une maladie de FRIEDREICH et d'anomalies de l'électro-rétinogramme. L'association de ces troubles à une acanthocytose, à une hypolipidémie à une hypocholestérolémie et à une hypotriglycéridémie évoque une maladie de BASSEN et KORNZWEIG.

L'immuno-électrophorèse des lipoprotéines, contrairement à ce qui est constaté classiquement dans les observations de ce type, n'a pas montré une a-bêta-lipoprotéinémie totale, car il existait des traces de bêta-lipoprotéines.

Après avoir analysé schématiquement vingt et une observations de maladie de BASSEN et KORNZWEIG, recueillies dans la littérature, nous avons rappelé les autres types de défaut congénital en bêta-lipoprotéines : Maladie d'ANDERSON et syndromes divers (dits maladies apparentées). A cette occasion, nous envisageons les rapports entre l'absence ou la diminution des bêta-lipoprotéines et les troubles neurologiques inconstamment associés.

L'existence d'un syndrome neurologique important, d'anomalies oculaires, et d'une acanthocytose, nous permet d'éliminer dans notre cas le diagnostic de maladie d'ANDERSON. Il resterait à décider si la présence d'une très faible quantité de bêta-lipoprotéines dans le sérum doit conduire à refuser le diagnostic de maladie de BASSEN et KORNZWEIG pour adopter celui de "syndrome apparenté à cette maladie". En réalité, cette différence minime ne nous paraît pas suffisante pour exclure notre observation du groupe des a-bêta-lipoprotéinémies.

Vu le Président de la Thèse
Monsieur le Professeur C. POLONOVSKI

Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine
de Saint-Antoine
Monsieur le Professeur LOYGUE

Vu le Recteur de l'Académie
Monsieur MALLET

- B I B L I O G R A P H I E -

- 1 - BACH et Coll. - L'absence congénitale de bêta-lipoprotéines. Une nouvelle observation.
Arch. Franc. Ped., 1967, 24, 1093
- 2 - ANDERSON C. M. - TOWNLEY R. R. W. - FREEMAN J.P. - Unusual causes of steatorrhea in infancy and childhood.
Med. J. Aust., 1961, 11, 617
- 3 - BASSEN F. A. - KORNZWEIG A. L. - Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa.
Blood, 1950, 5, 381
- 4 - BECROFT D. M. O. - COSTELLO J. M. - SCOTT P. J. - A-bêta-lipoprotéinémie ; rapport d'un cas.
Arch. Dis. Child., 1965, 40, 40
- 5 - BERNARD J. - NAJEAN Y. - DRESCH C. - Etude d'un cas d'anomalie morphologique globulaire rappelant l'acanthocytose.
Nelle Rev. Franc. Hémat., 1963, 3, 62
- 6 - CRITCHLEY E. M. R. - CLARK D. B. - Acanthocytose et troubles neurologiques sans bêta-lipoprotéinémie.
Arch. Neurol., 1968, 18, 134
- 7 - DI GEORGE A. M. - MABRY C. C. - AUERBACH V. H. - A specific disorder of lipid transport (Acanthocytosis) ; treatment with intravenous lipids.
Amer. J. Dis. Child., 1961, 102, 580
- 8 - DOBBINS W. O. - An ultrastructural study of the intestinal mucosa in a congenital bêta-lipoprotein deficiency with particular emphasis upon the intestinal absorptive cell.
Gastroenterology, 1966, 50, 195

- 9 - DOBBINS W. O. - Hypo-bêta-lipoprotéinémie et lymphangiectasie intestinale.
Arch. Int. Med., 1968, 122, 31
- 10 - DRUEZ G. - Un nouveau cas d'acanthocytose. Dysmorphie érythrocytaire congénitale avec rétinite, troubles nerveux et stigmates dégénératifs.
Rev. Hémat., 1959, 14, 3
- 11 - DRUEZ G. - LAMY M. - FREZAL J. - POLONOVSKI J. - REY J. - L'acanthocytose, ses rapports avec l'absence congénitale de bêta-lipoprotéines.
Presse Med., 1961, 69, 1546
- 12 - ESTES J. M. - Un nouveau syndrome héréditaire acanthocytosique.
Am. J. Med., 1967, 42, 868
- 13 - FORSYTH C. C. - LLYOD J. K. - FOSBROOK A. S. - A-bêta-lipoprotéinémie.
Arch. Dis. Child., 1965, 40, 47
- 14 - FREZAL J. - REY J. - POLONOVSKI J. - LEVY G. - LAMY M. - Absence congénitale de bêta-lipoprotéines : Etude de l'absorption des graisses après exsanguino-transfusion. Mesure de la demi-vie des bêta-lipoprotéines injectées.
Rev. Franc. Et. Clin. Biol., 1961, 6, 677
- 15 - FREZAL J. - REY J. - LAMY M. - Influence d'une huile riche en acide linoléique sur la composition en acides gras des lipides plasmatiques dans l'absence congénitale de bêta-lipoprotéines.
Rev. Franc. Et. Clin. Biol., 1966, 11, 69
- 16 - FRIEDMAN - COHN - ZYMARIS - GOLDNER - Hypcholesterolemia in idiopathie steatorrhea.
Arch. Int. Med., 1960, 105, 136
- 17 - HOOFT C. - LACY P. - LOORE F. - Familial hypolipidemia and retarded development without steatorrhea.
Helv. Poed. Acta, 1962, 17, 1
- 18 - JAMPEL R. S. - FALLS H. F. - A typical retinitis pigmentosa acanthocytosis and heredo-degenerative neuro-muscular disease.
Arch. Opht. Chicago, 1958, 59, 818

- 19 - JONES J. W. - WAYS P. - Anomalies des lipoprotéines de haute densité dans l'a-bêta-lipoprotéïnémie.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1151
- 20 - JONES J. W. - WAYS P. - Abnormality of high density lipoproteins in a-bêta-lipoproteinemia.
Clin. Res., 1965, 13 (2), 325
- 21 - KAYDEN H. J. - SIBER R. - The role of vitamine E deficiency in the abnormal autohemolysis of acanthocytosis.
Trans. Ass. Amer. Phys., 1965, 78, 334
- 22 - KORNZWEIG A. L. - BASSEN F. A. - Retinitis pigmentosa acanthocytosis and heredo-degenerative neuro-muscular disease.
Arch. Opht. Chicago, 1957, 58, 183
- 23 - KUO P. T. - BASSETT D. R. - Blood and tissue lipids in a family with hypo-bêta-lipoproteinemia.
Circulation, 1962, 26, 660 (Abstract)
- 24 - LAMY M. - FREZAL J. - POLONOVSKI J. - REY J. - L'absence congénitale de bêta-lipoprotéines.
Presse Med., 1961, 69, 1511
- 25 - LAMY M. - POLONOVSKI J. - FREZAL J. - DRUEZ G. - REY J. - Absence congénitale de bêta-lipoprotéines.
Pediatrics, 1963, 31, 277
- 26 - LAMY M. - FREZAL J. - POLONOVSKI J. - REY J. - Absence congénitale de bêta-lipoprotéines.
C.R. Soc. Biol. (Paris), 1960, 154, 1974
- 27 - LAMY M. - ROYER P. - FREZAL J. - REY J. - Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
P. 179
- 28 - LAMY M. - FREZAL J. - REY J. - JOS J. - NEZELOFF C. - HERRAULT A. - COHEN-SOLAL J. - Diarrhée chronique par trouble du transfert intracellulaire des lipides.
Arch. Franc. Ped., 1967, 24, 1079

- 29 - LEVY R. I. - FREDERICKSON D. S. - LASTER L. - Le transport de lipoprotéines et de lipides dans l'a-bêta-lipoprotéinémie.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 531
- 30 - MABRY C. C. - DI GEORGE A. M. - AUERBACH V. H. - Studies concerning the defect in a patient with acanthocytosis.
Clin. Res., 1960, 8, 371
- 31 - MARS H. - LEWIS L. A. - ROBERTSON A. L. - BUTKUS A. - WILLIAMS G. H. - Familial hypo-bêta-lipoproteinemia. A genetic disorder of lipid metabolism with nervous system involvement.
Amer. J. Med., 1969, 46, 886
- 32 - MIER M. - SHARTZ S. O. - BOSHES B. - Acanthocytosis pigmentary degeneration of the retina and ataxie neuropathy : a genetically determined syndrom with associated metabolic disorder.
Blood, 1960, 16, 1586
- 33 - MOSZER M. - L'absence congénitale de bêta-lipoprotéines.
Thèse Paris, 1967, n° 247
- 34 - PHILLIPS G. B. - Quantitative chromatographic analysis of plasma and red blood cell lipid in a patient with acanthocytosis.
J. Lab. Clin. Med., 1963, 59, 357
- 35 - POLONOVSKI J. et Coll. - Modifications des lipides plasmatiques après ingestion d'huile chez trois enfants normaux et dans un cas d'absence congénitale de bêta-lipoprotéines.
Rev. Et. Clin. Biol., 1961, 6, 1006
- 36 - POLONOVSKI J. - Lipides circulants ; métabolisme des lipoprotéines.
Rev. Prat. (Paris), 1965, 4021
- 37 - POLONOVSKI C. - NAVARRO J. - FONTAINE J. L. - De GUYON F. - SAUDUBRAY J. M. - CATHELINEAU L. - Maladie d'Anderson.
Ann. Ped., 1970, 17, 1414
- 38 - REY J. - L'absence congénitale de bêta-lipoprotéines.
Thèse Paris, 1961, n° 860

- 39 - REY J. - POLONOVSKI J. - FREZAL J. - LAMY M. - L'absence congénitale de bêta-lipoprotéines. Influence du régime sur l'excrétion et la composition des lipides fécaux.
Rev. Et. Clin. Biol., 1962, 7, 362
- 40 - REY J. - FREZAL J. - LAMY M. - Pathogénie de l'acanthocytose.
Nelle Rev. Franc. Hémat., 1963, 3, 60
- 41 - RICHEL G. - et Coll. - Hypo-bêta-lipoprotéinémie familiale asymptomatique révélée lors de l'étude d'une protéinurie isolée.
Presse Med., 1969, 77, 2045
- 42 - SALT H. B. - et Coll. - Absence de bêta-lipoprotéines. Syndrome comprenant une a-bêta-lipoprotéinémie, une acanthocytose et une stéatorrhée.
Lancet, 1960, 1, 325
- 43 - SCHWARTZ J. F. et Coll. - Bassen-Kornzweig syndrom : Deficiency of serum bêta-lipoproteins.
Arch. Neurol. Chicago, 1963, 8, 438
- 44 - SILVERBERG M. - FESSLER J. - NEUMAN F. Z. - WIGLESWORTH F. W. - An intestinal lipid defect. A possible variant of hypo-bêta-lipoproteinemia.
XXème Congrès International de Pédiatrie, Mexico, 1968, 41
- 45 - SIMON E. R. - WAYS P. - Incubation de l'hémolyse et métabolisme des globules rouges dans l'acanthocytose.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 1311
- 46 - SINGER K. - FISHER B. - PERLSTEIN M. A. - Une malformation érythrocytaire congénitale : l'acanthocytose.
Blood, 1952, 7, 577
- 47 - SOBREVILLA L. A. - GOODMAN M. L. - KANE C. A. - Demyelinating central nervous system disease, macular atrophy, acanthocytosis.
Amer. J. Med., 1964, 37, 821
- 48 - SOULA G. - DOUSTE-BLASY L. - VALDIGUIE P. - Les lipides du plasma et des globules rouges dans l'acanthocytose.
Rev. Med. Toulouse, 1966, 11, 533
- 49 - STANBURY-WYNGARDEN-FREDERICKSON - The metabolic bases of inherited diseases.
2° Ed. (Mc Graw Hill) New-York, 1966, de FARQUHAR et WAYS :
A-bêta-lipoproteinemia, P. 509

- 50 - TOLENTINO - SPIRITO - JANUZZI - Coeliac syndrom, retinal dystrophy, acanthocytosis, without defect of α - β -lipoproteins.
An. Ped. Fenniae, 1964, 203, 178
- 51 - VAN BUCHEM F. S. P. - POL G. - DE GIER J. - BOTTCHER C. J. F. - PRIES C. -
Insuffisance congénitale en β -lipoprotéines.
Amer. J. Med., 1966, 40, 794
- 52 - WAYS P. O. - et Coll. - Etude des défauts d'absorption des triglycérides
dans l' α - β -lipoprotéinémie.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 35
- 53 - WAYS P. - SIMON E. R. - Le rôle du sérum dans l'auto-hémolyse des acanthocytes
et la composition des lipides membranux.
J. Clin. Invest., 1964, 43, 1322
- 54 - WAYS P. et Coll. - Lipides du plasma et des globules rouges dans l'acanthocytose.
J. Clin. Invest., 1963, 42, 1248
- 55 - WAYS P. - REED C. F. - Abnormalities of erythrocytes and plasma lipid in
acanthocytosis.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 1088
- 56 - WOLFF J. A. - BAUMANN W. A. - Studies concerning acanthocytosis. A new syndrom
genetic with absent β -lipoproteins.
Amer. J. Dis. Child., 1961, 102, 478

